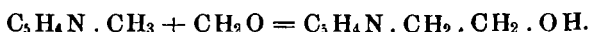


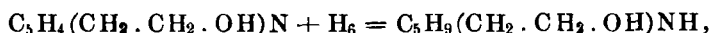
50. A. Ladenburg: Isomerieen in der Piperidinreihe.

[Eingegangen am 16. Februar.]

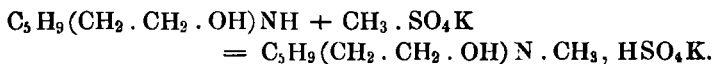
Vor längerer Zeit habe ich gezeigt, dass die Aldehyde sich direct zu α -substituirtten Pyridinbasen addiren können, und ich konnte so u. A. aus dem α -Picolin und Formaldehyd das α -Picolylalkin darstellen:



Dieses liess sich durch Natrium und Alkohol zu dem Pipecolylalkin reduciren:

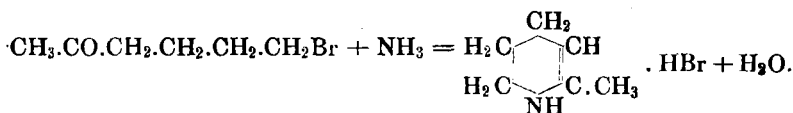


und die so erhaltene secundäre Base wurde durch methylschwefelsaures Kalium in das tertiäre *N*-Methyl- α -Pipecolylalkin verwandelt:

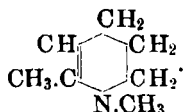


Aus der letzteren Base hatte ich gehofft, durch Entziehung von 2 Wasserstoffatomen Tropin darzustellen, was mir aber bisher nicht gelungen ist.

Einige Jahre später hat Lipp, dem auch das Ziel einer Tropinsynthese vorschwebte, aus dem Bromür des Acetobutylalkohols durch Ammoniak eine Base erhalten, die durch Addition von 2 H in α -Pipecolin überging. Auf Grund des Nachweises der Identität seiner Base mit α -Pipecolin konnte er daher die von ihm aufgefundene Reaction folgendermaassen formuliren ¹⁾:



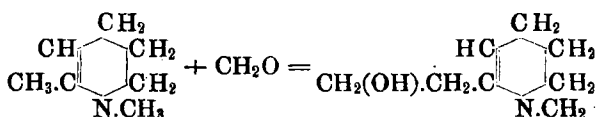
Als er dann statt Ammoniak Methylamin auf das Brombutylmethylketon einwirken liess, konnte er mit Recht die entsprechende, am Stickstoff methylirte Base erwarten:



Diese letztere Base addirte ein Molekül Formaldehyd und lieferte eine Verbindung von der Formel $C_8H_{15}NO$, deren Identität mit Tropin er für möglich gehalten hatte, die sich aber davon wesentlich ver-

¹⁾ Ann. d. Chem. 289, 173.

schieden erwies. Er hatte nämlich die Einwirkung des Formaldehyds in folgender Weise formulirt:



und erwartete mit Sicherheit, die durch Addition von H_2 entstehende Base mit dem von mir erhaltenen, oben erwähnten, *N*-Methyl- α -Pipercolylalkin identisch zu finden. Als er aber bei der Reduction eine Base mit anderen Eigenschaften erhielt, suchte er die Verschiedenheiten dadurch plausibel zu machen, dass er die von mir erhaltenen Körper als unrein erklärte.

Diese Beschuldigung habe ich schon in einer früheren Abhandlung zurückgewiesen, indem ich meine Körper von neuem darstellte, alle Analysen revidirte, aber auch zeigte, dass die beobachteten Unterschiede in den Schmelz- und Siede-Punkten unmöglich durch Verunreinigungen erklärt werden können ¹⁾.

In der Folge habe ich nun auch die von Lipp entdeckten Verbindungen dargestellt und sie direct mit den nach meiner Methode gewonnenen Körpern verglichen, dann aber auch das Gleiche durch meine Schüler Krügel, Brandt, Meissner, Theodor und Rosenzweig ausführen lassen für Verbindungen, die am Stickstoff äthylirt und propylirt waren und z. Th. statt durch die Einwirkung des Formaldehyds durch Behandlung des Acetaldehyds dargestellt waren. Bei allen diesen Verbindungen konnte nachgewiesen werden, dass die nach den 2 verschiedenen Methoden hergestellten, gleich zusammengesetzten Körper wesentlich verschiedene Eigenschaften besaßen, so dass dadurch der sichere Beweis geführt wurde, dass Isomerie vorlag.

Was die Art dieser Isomerie betrifft, so habe ich zunächst an Stereoisomerie gedacht, und diese war nur durch den asymmetrischen Stickstoff möglich.

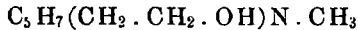
Ich habe daher versucht, Körper der einen Reihe in solche der andern umzuwandeln durch Erhitzen mit Natrium-äthylat oder Natrium-amylat, aber alle diese Versuche, die namentlich von cand. Brandt ausgeführt wurden, erwiesen sich als vergeblich, was entschieden gegen die Ansicht einer Stereoisomerie sprach.

Ich habe dann ferner die durch Abspaltung von Wasser aus den methylirten und äthylirten Alkinen entstehenden Verbindungen, die von Lipp je als identisch angesehen worden waren, von neuem verglichen und auch hier Unterschiede gefunden.

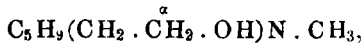
¹⁾ ibid. 295, 370.

So ward es schliesslich nothwendig, die Structurformeln der von Lipp dargestellten Alkine endgültig festzustellen, da die Lipp'sche Ansicht über die Einwirkung des Formaldehyds keineswegs bewiesen war.

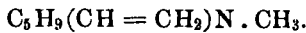
War die Lipp'sche Formulirung richtig, das von ihm durch Einwirkung von Formaldehyd auf *N*-Methyl- α -Pipecolein dargestellte Alkin wirklich *N*-Methyl- α -Pipecoleinalkin



und war daraus durch Reduction *N*-Methyl- α -Pipecolylalkin entstanden:

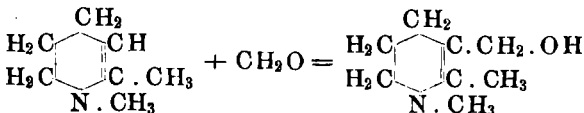


so musste die durch Wasseraustritt gewonnene Base *N*-Methyl- α -Vinylpiperidin sein:

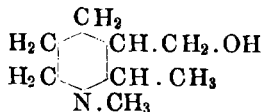


Um die Richtigkeit dieser Ansicht zu prüfen, habe ich diese Base in die um 2 H reichere übergeführt, dabei aber einen Körper erhalten, der sich als wesentlich verschieden vom *N*-Methyl- α -Aethylpiperidin erwies. Bei der Behandlung mit Salzsäure spaltete er Chlormethyl ab und lieferte eine mit α -Aethylpiperidin isomere Base, deren Chlorhydrat durch Destillation über Zinkstaub eine Base von der Zusammensetzung des Aethylpyridins lieferte, die aber mit α -Aethylpyridin nicht identisch war. Die nähere Untersuchung derselben lehrte, dass sie identisch war mit β -Aethylpyridin, da sie sowohl bei vollständiger, wie bei unvollständiger Oxydation nur Nicotinsäure lieferte und in ihren Eigenschaften mit den vorliegenden Angaben über das β -Aethylpyridin sehr nahe übereinstimmte. Auch zeigte sich die Piperidinbase mit β -Aethylpiperidin und die methylirte Base mit *N*-Methyl- β -Aethylpiperidin identisch.

Daraus folgt, dass Lipp die von ihm aufgefundene Reaction ganz unrichtig gedeutet hat. Die Einwirkung des Formaldehyds auf das *N*-Methyl- α -Pipecolein erfolgt wahrscheinlich nach folgender Gleichung



Das so entstandene *N*-Methyl- α -Pipecolein- β -Alkin liefert durch Addition von 2 Wasserstoffatomen die entsprechende Pipecolinbase



Bei der Wasserabspaltung, die von Lipp durch Behandlung mit concentrirter Salzsäure ausgeführt wurde, tritt innere Condensation der in Orthostellung befindlichen Seitenketten ein und es entsteht ein viergliedriger Ring



Die Base, für welche der Name *N*-Methyl- α - β -Aethylenpiperidin vorgeschlagen wird, spaltet sich durch lange Behandlung mit Zinn und Salzsäure zu *N*-Methyl- β -Aethylpiperidin auf.

Diese, nicht gerade naheliegende und auch nicht endgültig bewiesene Auffassung, scheint mir vorläufig die einzige, welche eine Erklärung der Thatsachen gestattet, ohne eine Umlagerung anzunehmen.

Indem ich mir vorbehalte, in einer ausführlichen Abhandlung in den Annalen diese Ansichten eingehender zu begründen, mögen mir hier noch einige Schlussbemerkungen gestattet sein.

Dass die aus *N*-Methyl- α -Pipecolein und Formaldehyd dargestellte Base mit Tropin nicht identisch ist, erklärt sich jetzt ohne Weiteres und kann nicht mehr als Argument gegen meine Tropin-formel geltend gemacht werden, wie dies von manchen Seiten, u. A. von Bernthsen in seinem bekannten Lehrbuch, geschehen ist.

Die eigenthümliche Auffassung über die Addition von Formaldehyd, die hier geltend gemacht wurde, soll allgemein geprüft werden und ist in einigen Fällen, u. A. bei den Terpenen, bestätigt gefunden worden.

Meinem Assistenten, Dr. Neugebauer, und meinen schon oben genannten Schülern, die mich bei dieser Arbeit eifrig unterstützten, sage ich hiermit besten Dank.
